

019675

Hill-Loy Case 1
B 64 306 DG

DESCRIPTION

Jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite :

SMITWELINE CORPORATION,

ayant pour objet: Nouveaux bousfeurannes substitués.

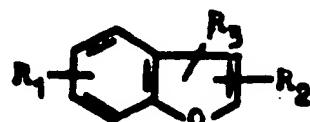
Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 21 septembre 1973 sous le n° 399 573 aux noms de D.T. HILL et B. LOEV

La présente invention est relative à de nouveaux benzodioxanes substitués possédant une activité pharmaceutique intéressante. Plus spécifiquement, les composés concernés à l'invention ont un effet vasodilatateur sur les vaisseaux coronaires et servent pour le traitement de l'angine de poitrine. Au surplus, ces composés peuvent être intéressants à titre d'agents anti-hypertension.

Les composés selon l'invention sont ceux qui répondent à la formule de structure suivante:

10



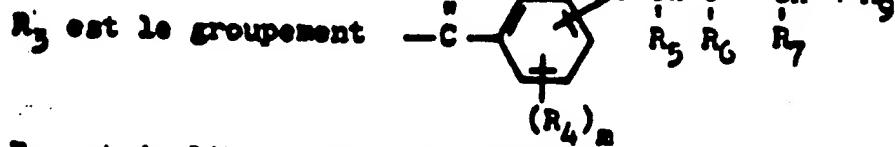
Formule I

dans laquelle

15 R_1 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle;

20 R_2 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle(Cl_2)_n où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, halogène, NH_2 , NH (alcoyle inférieur) ou N (alcoyle inférieur)₂;

25



30 R_4 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

n est égal à 1 ou à 2;

35

R_5 , R_6 et R_7 représentent chacun de l'hydrogène ou bien l'un des symboles R_3 , R_6 et R_7 représente un radical méthyle ou éthyle;

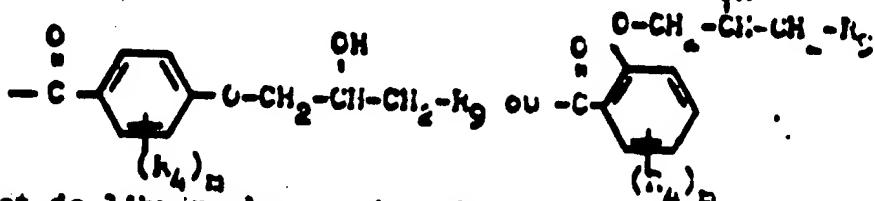
40 R_8 est de l'hydrogène ou un groupe alcanoyle inférieur; et R_9 est un radical NH (alcoyle inférieur), N (alcoyle inférieur)₂, N l(benzyle), N (alcanoyle inférieur)(alcoyle inférieur), pipéridine, pyrrolidino, morpholino ou succinimido; ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

45 Telles qu'utilisées dans le présent mémoire et les revendications qui le terminent, les expressions "alcoyle inférieur"

et "alcooxy inférieur" désignent des radicaux possédant de 1 à 4 atomes de carbones et l'expression "alcooxyde inférieur" désigne ces groupes possédant de 2 à 4 atomes de carbones.

Les composés précisés ci-dessous sont ceux représentés par la formule I dans laquelle R_2 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle(CH_2)_n où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_3 , R_4 et R_5 sont de l'hydrogène, R_6 est de l'hydrogène ou le groupe méthyle et R_7 est un radical $\text{H}(i\text{-isopropyle})$ ou $\text{H}(t\text{-butyle})$.
 Sont plus avantageux encore les composés dans lesquels R_1 est de l'hydrogène ou du chlore en position 5, R_2 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle(CH_2)_n où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_4 est de l'hydrogène ou un halogène, n est égal à 1, R_3 , R_5 , R_6 et R_7 sont de l'hydrogène et R_8 est un groupe $\text{H}(i\text{-isopropyle})$ ou $\text{H}(t\text{-butyle})$.

D'autres composés avantageux conformes à l'invention sont ceux représentés par la formule I dans laquelle R₁ est de l'hydrogène, R₂ est de l'hydrogène, un groupe alcoyle intégral ou phényle(CH₂)_n où n est égal à 0 ou 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type acéthyle, acetoxy, trifluorométhyle ou chlore, R₃ est un groupement



30 R_4 est de l'hydrogène ou du chlore, R est égal à 1 et R_3 est un groupe $1H$ (isopropyle) ou $1J$ (α -butyle).

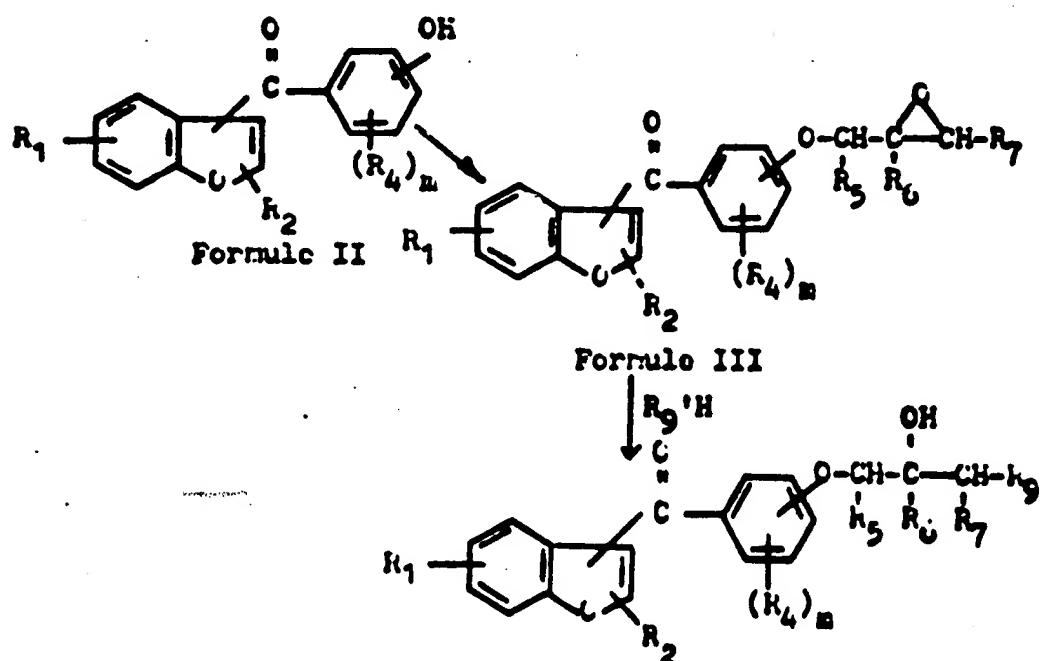
Les composés correspondant à l'invention tout particulièrement préférés sont les suivants: 2-*g*-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane, 2-*g*-butyl-3-[3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propanoyl]benzofurane, 2-*g*-butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propanoyl]benzofurane et 2-(4'-chlorobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propanoyl]benzofurane.

40 Les composés conformes à l'invention peuvent exister sous la forme d'isomères optiques en raison de l'existence de

l'atome de carbone asymétrique dans la chaîne latérale du groupe acyle. La portée de l'invention s'étend à tous les isomères, y compris les isomères séparés et leurs mélanges.

Les composés de formule I dans laquelle R_c représente le hydrogène et R_b est un groupe III (alcoyle inférieur), II (alcoyle inférieur)₂, III (benzyle), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido, se préparent selon le schéma suivant:

SCHEM. I



Dans les formules ci-dessus R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et n portent les significations précitées et R_9 ' est un groupe III (alcoyle inférieur), II (alcoyle inférieur)₂, III (benzyle), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido.

Conformément au mode opératoire esquisé ci-dessus, une hydroxyphénylbenzofuranylectone de formule II est transformée en composé époxycé intermédiaire III dont le cycle époxy est ensuite ouvert par réaction sur une amine appropriée (R_9 'H). Lorsque R_5 , R_6 ou R_7 sont de l'hydrogène, les composés époxycés intermédiaires de formule III se préparent par réaction d'un composé de formule II sur une épibalchydride, telle que l'épichlorhydrine ou l'épibromhydrine, en présence d'une base, telle que l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de potassium, dans un solvant tel que l'eau, l'éthanol ou l'acétone. Lorsque l'un des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente un radical méthyle ou éthyle,

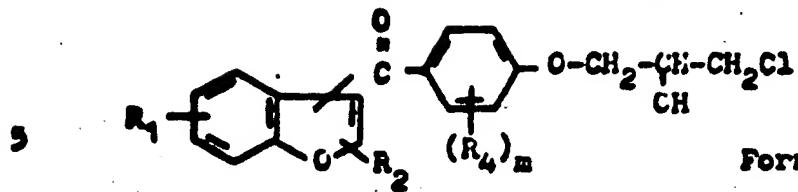
les composés correspondants de formule III se préparent par réaction d'une hydroxyphénol benzofuranyle cétone sur un chloralchène de manière à engendrer une alcényloxyphénol benzofuranyle cétone que l'on époxide ensuite avec de l'acide μ -chloroperbenzoïque.

L'ouverture du cycle époxyde des composés époxydés intermédiaires de formule III s'effectue, de préférence, dans la quantité minimale d'un solvant, tel que l'éthanol ou avec un excès d'amine servant de solvant, dans une bombe de Parr, à une température variant d'environ 25 à environ 150°C, pendant une durée variant d'une à environ 48 heures.

Les propanolamines engendrées sont isolées et purifiées, telles quelles, selon des techniques classiques comprenant une extraction par solvant, des procédés de cristallisation et de chromatographie ou bien ces propanolamines sont isolées sous la forme de sels d'addition d'acides correspondants qui sont engendrés avec des acides organiques et minéraux conformément à des procédés bien connus des spécialistes. Ainsi, une solution de l'amine dans de l'éther ou un alcool, tel que le méthanol ou l'éthanol, est traitée par une solution d'un acide organique ou minéral dans un solvant miscible à l'eau, tel que l'acétone ou l'éthanol, avec isolement du sel par concentration et refroidissement, ou dans un solvant non miscible à l'eau, tel que l'éther ou le chloroforme, le sel souhaité se séparant directement. Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer ceux avec les acides maléique, fumarique, benzoïque, ascorbique, pamoïque, succinique, hexamique, oxalique, bisméthylbenzesalicylique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, mandélique, cinnamique, citraconique, aspartique, stérarique, palmitique, itaconique, glycolique, μ -aminobenzoïque, glutamique, benzene sulfonique et théophylline scétique, aussi bien que ceux avec des δ -halothéophyllines, par exemple, la δ -bromothéophylline. Comme exemples de sels minéraux, on peut citer ceux avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, sulfamique, phosphorique et nitrique. Il est évident que l'on peut également préparer ces sels selon le procédé classique de double décomposition de sels appropriés, ce procédé étant bien connu les spécialistes. Les sels peuvent être purifiés selon les procédés classiques décrits plus haut.

46 au cours de la réaction du composé II sur de l'épichlor-

hydrique, il se forme également un composé de formule IV:



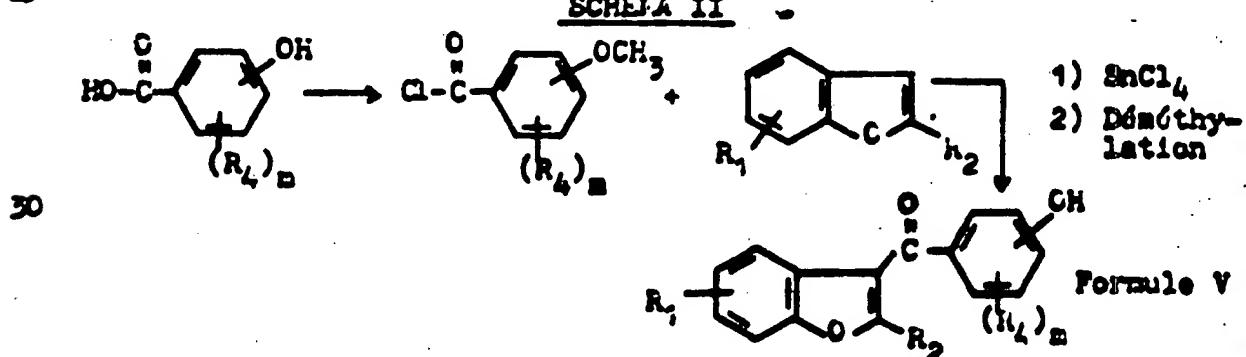
Le rapport du composé III au composé IV varie et dépend de la nature des symboles R_1 , R_2 et R_4 , de leurs positions relatives et de la base utilisée pour réaliser la réaction.

10 On sépare les composés III et IV selon des procédés chromatographiques classiques réalisés sur colonne humide ou sèche. Les composés de formule IV peuvent se transformer en composés époxydés intermédiaires de formule III en agitant une solution du composé IV dans une solution aqueuse de dioxane contenant une base, telle que l'hydroxyde de sodium, pendant une à environ 12 heures, à une température d'environ 25 à environ 100°C; on peut aussi faire réagir ces composés sur une amine de la manière précédemment décrite afin d'obtenir directement les composés correspondants de formule I.

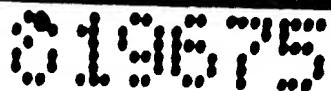
15

20 Les hydroxyphényl benzofuranyl cétones servant de matières de départ pour la mise en œuvre du procédé esquissé sur le schéma I, dans lesquelles R_2 est en position 2 et R_3 est en position 3 du noyau benzofurane (V), sont soit des composés connus, soit préparés de la manière esquissée ci-dessous:

25



35 Conformément au schéma II, un acide hydroxybenzoïque est méthylé selon ces procédés classiques, par exemple, à l'aide de sulfate de diméthyle, transformé en chlorure d'acide correspondant avec du chlorure de thionyle et ensuite employé pour acyler un noyau benzofurane selon des procédés classiques, par exemple en présence de chlorure stannique, dans un solvant, tel que le chlorure de



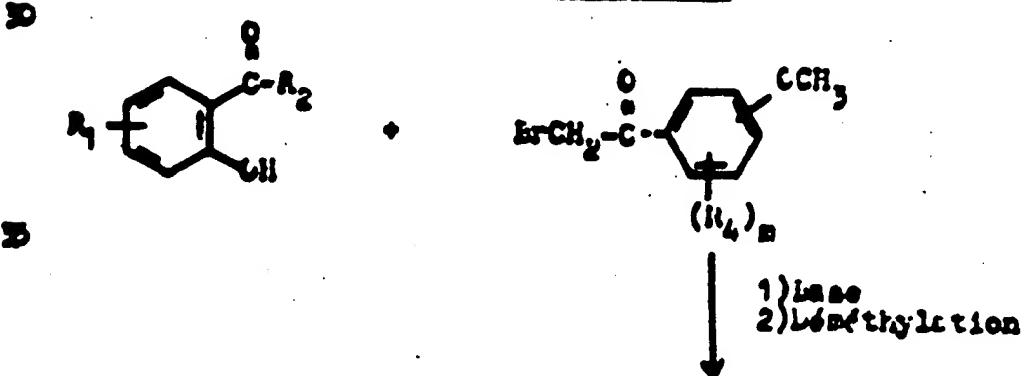
éthylène ou le sulfure de carbone. Les méthoxyphényl benzofuran-3-yl cétones sont dééthylées selon des procédés connus, par exemple en utilisant du chlorhydrate de pyridine ou du tribromure de bore. Ces procédés et d'autres encore sont décrits par Zuu-Hoi et coll., J.Chem.Soc. 3493 (1955), 625 (1957), 2593 (1957), 173 (1964), ainsi que dans le brevet japonais 2462/64.

On peut encore préparer les hydroxyphényl benzofuran-3-yl cétones de départ par addition d'un halogénure de méthoxyphényle magnésium à un 3-cyano benzofuranone, cette addition étant suivie de l'hydrolyse et de la dééthylation subéquante, réalisée de la manière décrite précédemment.

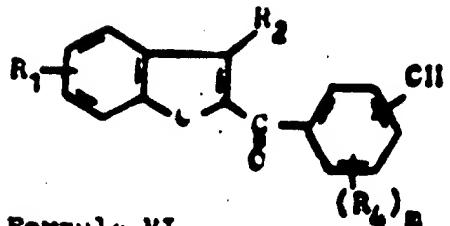
Les noyaux benzofurane utilisés comme matières de départ pour la mise en œuvre du procédé esquissé dans le schéma II sont soit des composés connus, soit préparés selon l'un des procédés généraux servant à la synthèse de benzofuranes, décrits par Zuu-Hoi et coll., ci-dessus, 2e éd., J. Amer. Chem. Soc. 73:172 (1951), Eisubui et coll., J.Chem.Soc. 3060 (1955), Grinev et coll., Zhur. Obschch. Khim. 27:1067 (1957) et Castro et coll., J. Org. Chem. (U.S.S.R.) 28:3313 (1963), 31:4071 (1966), locc., Chemistry of Carbon Compounds Vol. IV-2, 16-191, ainsi que dans le brevet britannique 1,557,266.

Pour préparer les composés de formule I dans laquelle R₂ est en position 3 et R₁ est en position 2 du noyau benzofurane, les hydroxyphényl benzofuran-3-yl cétone voulues de départ servent à la mise en œuvre du procédé esquissé dans le schéma I : sont soit des composés connus, soit préparés selon le procédé de Zuu-Hoi et coll., J.Chem.Soc. 2593 (1955) et 2593 (1957) esquissé dans le schéma III :

Schéma III



019675



Formule VI

2 La réaction d'un acide naphthalique ou d'une α -hydroxyphénylettrone sur une α -bromoacétophénone substituée, en présence d'une base, suivie d'une démethylation réalisée de la manière décrite plus haut, engendre les hydroxyphényle benzofuranylettrones de formule VI.

15 3 Les composés de formule I dans laquelle R_4 est du brome, \underline{z} est égal à 2, R_5 est de l'hydrogène et R_6 est R_7 tel que décrit ci-dessus, peuvent se préparer par traitement des hydroxyphényle benzofuranylettrones correspondantes dans lesquelles R_4 est de l'hydrogène par du brome dans de l'acide acétique, ce traitement étant suivi de la formation d'un époxyde et de l'ouverture subsequente du cycle époxyde avec un composé de formule 1_g 'n. De manière similaire, le traitement des hydroxyphényle benzofuranylettrones dans lesquelles R_4 est de l'hydrogène par du α -bromosuccinide dans un diméthylsulfoxyde engendre les composés de formule II dans laquelle R_4 est du brome et \underline{z} est égal à 1. Lorsque R_4 est du chlore et \underline{z} est égal à 2, les composés de formule II peuvent se préparer par réaction des hydroxyphényle benzofuranylettrones dans lesquelles R_4 est de l'hydrogène sur de l'hypochlorite de potassium dans du méthanol et une base aqueuse.

20 4 Les composés correspondant à l'invention dans lesquels R_5 est un groupe alcanoyle inférieur et R_6 est un radical N (alcanoyle inférieur)(alcoïde inférieur) se préparent à partir des composés correspondants de la formule I dans laquelle R_4 est de l'hydrogène et R_5 est un groupe IX(alcoïde inférieur), selon des procédés classiques, par exemple, par réaction du composé hydroxyphényle sur un anhydride carboxylique inférieur ou un halogénure d'acanoyle inférieur. Au cours de cette réaction se forment également les composés correspondants de formule I dans laquelle R_4 est un groupe alcanoyle inférieur et R_6 est un groupe IX(alcoïde inférieur). On sépare ces produits en mettant en oeuvre des procédés

25 5

०१९६७८

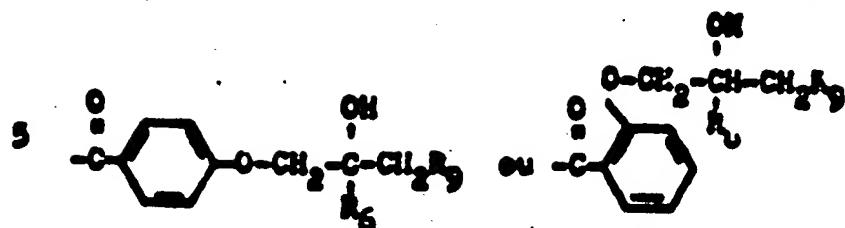
chromatographiques usuels. Lorsque R₂ est de l'hydrogène et R₃ est un groupe NH(alcyle inférieur), pipéridine, pyrrolidine, morpholine ou succinimido, le traitement par un anhydride d'acide alcanoïque inférieur ou un halogénure d'alcaneyle inférieur enchaîné

5 dre les composés de formule I dans laquelle R_g est un groupe alcanoyle inférieur. L'hydrolyse basique de composés $N,0$ -di-(alcanoyle inférieur) conformes à l'invention engendre les composés correspondants de formule I dans laquelle R_g est de l'hydrogène et R_g est un groupe NH (alcanoyle inférieur)(alcanoyle inférieur).

10 L'activité vasodilatatrice sur les vaisseaux coronaires et les effets anti-hypertension des composés représentés par la formule I se démontrent sur des chiens par l'accroissement du flux sanguin coronarien avec une diminution concomitante de la pression sanguine artérielle moyenne, après administration par la 15 voie intraveineuse des composés selon l'invention en doses variant d'environ 0,5 à environ 5,0 mg/kg. Ces paramètres se mesurent de la manière suivante:

Des chiens bâtards adultes (13-16 kg) sont prostrés par une injection sous-cutanée de 2 mg/kg de sulfate de morphine, suivie dans l'heure de l'administration intraveineuse de 1-1,5 ml/kg d'une solution aqueuse contenant 1,5% de chloralose et 20% d'uréthane. On administre ces doses supplémentaires de morphine et de solution aqueuse de chloralose-uréthane afin de maintenir une intensité adéquate et uniforme d'anesthésie. On introduit un cathéter dans la carotide et on le connecte à un transducteur de pression Sanborn afin de mesurer la pression sanguine artérielle. On introduit également un cathéter dans la veine fémorale afin d'administrer une solution du composé à tester ou de son sel, ainsi qu'une anesthésie supplémentaire. On pratique une thoracotomie gauche à hauteur du quatrième ou du cinquième espace intercostal, on déplace le poumon, on ouvre le péricarde et on isole l'artère coronaire circonflexe afin de pouvoir mesurer le débit sanguin coronarien, un "serre-nœud" étant apposé sur l'extrémité distale de l'artère afin d'obtenir le débit zéro. On mesure le débit sanguin coronarien à l'aide d'un fluxmètre électromagnétique Statham et à une sonde Fle (115).

Au surplus, nombreux sont les composés conformes à l'invention, par exemple, ceux représentés par la formule I dans laquelle R₁ est de l'hydrogène, R₂ est un groupement



10 R_1 est de l'hydrogène ou le radical méthyle et R_2 est un groupe NH (alcool inertié), N (alcool inertié)₂ ou NH (benzyle) qui inhibent ou atténuent également l'effet chronotrope de la tachycardie induite à l'isoproterénol après administration des nouveaux composés à des chiens en doses d'environ 0,63 à environ 5,0 mg/kg par la voie intraveineuse. Abad et coll. Acta Pharmacol. et Toxicol. 25:65 (1967) ont établi une corrélation entre l'inhibition de la tachycardie induite à l'isoproterénol et l'utilité à titre d'agent contre l'angine de poitrine.

Les spécialistes comprendront parfaitement bien que pour déterminer les quantités du composé conforme à l'invention nécessaires à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité sans engendrer d'effets secondaires toxiques, il faut tenir compte de l'activité du composé aussi bien que de la taille du sujet traité.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant limiter cette dernière. Les températures qui figurent dans ces exemples sont exprimées en degrés celsius sauf spécification contraire.

25 Lorsqu'ils sont formés, on peut transiormer les sels d'addition d'acides en amines libres correspondantes en traitant une solution du sel dans de l'eau, un mélange de chloroforme et d'eau ou un mélange de benzene et d'eau, par une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, de carbonate de sodium ou de bicarbonate de sodium, jusqu'à rendre le mélange alcalin, ce traitement étant suivi de l'extraction de l'amine par du benzene ou du chloroforme. Les sels autres que les chlorhydrates peuvent être transformés en sels correspondants de l'acide chlorhydrique en faisant passer une solution du sel dans du méthanol ou de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure au type Amberlite IR-4C1.

Xerxes 1

2-p-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]7-benzofurans.

40 A une solution de 8,7 g. (0,03 mole) ou 2-n-butyl-1-3-



(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone dans 100 ml d'eau contenant 1,4 g (0,033 mole) d'hydroxyde de sodium, on a ajouté, goutte à goutte, 4,0 g (0,044 mole) d'chlorhydrine. On a agité le mélange réactionnel porté au reflux pendant une heure, puis on l'a refroidi et extrait par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés de façon à obtenir un mélange de 2-g-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranone et de 2-g-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl]benzofuranone que l'on a séparé par chromatographie sur colonne sèche d'alumine, en se servant de chloroforme comme fluant.

On a dissous la chlorhydrine produite dans une solution aqueuse de 10% de citramine contenant un excès d'un équivalent molaire d'hydroxyde de sodium et on l'a agité à 25° pendant deux heures afin de réaliser la conversion en époxyde possédant un point de fusion de 61-62°.

On a chauffé une solution de 1,9 g. (0,004 mole) de 2-g-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofuranone et de 25 ml d'isopropylamine dans 20 ml d'éthanol dans une bouteille de Parr à une température de 120°, pendant 12 heures. Après refroidissement, on a chassé le solvant et l'excès d'amine sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre que l'on a dissous dans de l'éther et traité par une solution éthérée d'acide chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 2-4. On a recueilli le sel précipité et on l'a recristallisé dans un mélange d'isopropanol et d'éther isopropylique de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de sel avec l'acide chlorhydrique possédant un point de fusion de 131-125°.

On a dissous le sel dans la quantité minimale d'eau à laquelle on avait ajouté du chloroforme. On a ajouté une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium, sous agitation, jusqu'à ce que la solution soit distinctement basique (pH 9-11). On a séparé les couches, on a extrait la phase aqueuse de manière répétée avec du chloroforme et on a lavé les extraits réunis avec de l'eau, on les a séchés (Na_2SO_4) et on les a concentrés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

On a également préparé le composé indiqué dans le titre en chauffant une solution de 2-g-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl]benzofuranone (chlorhydrine produite) dans de l'éthanol avec de l'isopropylamine, de la manière décrite plus haut.

015075

Example 22-n-butyl-1-3-[3', 5'-diiodo-4'-(2-hydroxy-3-t-butylamino)-propoxybenzo-1/7benzofuranne.

On a agité un mélange de 10,3 g (0,02 mole) de 2-n-butyl-3-(3', 5'-diiodo-4'-hydroxybenzyl)benzofuranne, de 1 g (0,025 mole) d'hydroxyde de sodium et de 3 g d'épichlorhydrine dans 100 ml d'eau, à une température de 25°, pendant 12 heures. On a extrait le mélange par du chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés de façon à obtenir un mélange de 2-n-butyl-1-3-[3', 5'-diiodo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzo-1/7benzofuranne et de 2-n-butyl-1-3-[3', 5'-diiodo-4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzo-1/7benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur colonne sèche d'alumine, en servant de chlorure de méthylène comme éluant.

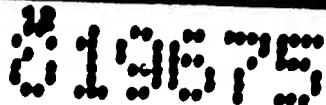
On a agité une solution de 1 g (0,0017 mole) de 2-n-butyl-1-3-[3', 5'-diiodo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzo-1/7benzofuranne et de 10 ml de t-butylamine dans 50 ml d'éthanol à la température de 25°, pendant 24 heures. On a chassé le solvant et l'excès d'amine sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre que l'on a transcrit en sel avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1.

Example 32-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-piperidino)propoxybenzo-1/7benzofuranne

On a porté une solution de 2-n-butyl-1-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzo-1/7benzofuranne et d'un excès de piperidine dans de l'éthanol au reflux pendant 12 heures. La concentration sous vide a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre que l'on a lissé dans l'éthanol et transcrit en son sel avec l'acide chlorhydrique, selon le procédé décrit à l'exemple 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 131-133° (éthanol-éther).

Example 4

Lorsque l'on a substitué de la pyrrolidine, de la morpholine, ou une solution aqueuse à 30% de méthyl amine à la piperidine mise en œuvre dans le procédé décrit à l'exemple 3, on a obtenu respectivement du 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-pyrrolidino)propoxybenzo-1/7benzofuranne, ou 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-morpholino)propoxybenzo-1/7benzofuranne et du 2-n-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-méthylamino)propoxybenzo-1/7benzofuranne.



On a transformé les benzofurannes substitués préparés ci-dessus en leurs sels avec l'acide hexamique, par addition d'une solution à 10% d'acide hexamique dans de l'éthanol à une solution de l'amine dans de l'éthanol également.

Exemple 5

2- η -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3- η -butylamino)propoxybenzoyl]benzofurane

On a préparé le composé indiqué dans le titre en substituant de la η -butylamine à la pipéridine dans le procédé décrit à l'exemple 3. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la manière décrite à l'exemple 1, le produit ainsi obtenu possédant un point de fusion de 122-123°(éthanol).

Exemple 6

2- η -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-succinimido)propoxybenzoyl]benzofurane

On a chauffé au reflux un mélange de 8,0 g (0,024 mole) de 2- η -butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofurane et 2,5 g (0,025 mole) de succinimide dans 100 ml d'éthanol contenant 1 ml de pyridine, sous agitation pendant 22 heures. On a refroidi le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante, puis on l'a réfrigéré pendant 12 heures. On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éthanol et à l'éther et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 127-130°(éthanol).

Exemple 7

2- η -butyl-3-[3',5'-dibromo-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofurane

À une solution de 15 g (0,051 mole) de 2- η -butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofurane dans 150 ml d'un mélange 1:1 d'acide acétique et d'eau, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 6,5 g de brome dans 20 ml d'acide acétique. On a agité le mélange réactionnel à 25° pendant trois heures, puis on l'a filtré et on a lavé le produit solide avec de l'eau, une solution aqueuse de bisulfite de sodium, une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium et de nouveau avec de l'eau. On a chromatographié le produit brut sur de l'alumine avec un mélange 2:1 de chloroforme et de méthanol comme fluant de façon à obtenir du 2- η -butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane.

On a chauffé un mélange de 7 g (0,014 mole) de 2- η -butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane de 1 g (0,025 mole) d'hydroxyde de sodium et de 15 ml d'épichlorhydrine dans 160 ml

d'eau, au reflux pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (Na_2SO_4) et on l'a concentrée de façon à obtenir un mélange de 2-*n*-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-(2,3-*epoxy*)propoxybenzoyl)benzofuranne et de 2-*n*-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybenzoyl)benzofuranne. On a séparé le mélange par chromatographie sur colonne sèche d'alumine en se servant de chloroforme comme éluant et on a transformé la chlorhydrine en composé époxydé supplémentaire, de la manière décrite à l'exemple 1.

On a chauffé du 2-*n*-butyl-3-(3',5'-dibromo-4'-(2,3-*epoxy*)propoxybenzoyl)benzofuranne (3,6 g, 0,006 mole) avec 25 ml d'isopropylamine dans une bombe de Parr à 60° pendant deux heures. Après refroidissement, on a concentré le mélange réactionnel sous vide et on a chromatographié le résidu sur de l'alumine en se servant de chloroforme comme éluant, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 112-113°(éther).

Exemple 6

2-*n*-butyl-3-(3'-bromo-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne

On a porté un mélange de 10,0 g (0,034 mole) de 2-*n*-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne et de 6,1 g (0,034 mole) de 4-bromoluuccinimide dans 150 ml de diméthylformamide humide, au reflux pendant 12 heures. On a versé le mélange réactionnel dans de l'eau et on l'a extrait à l'aide de chloroforme. On a lavé les extraits de manière répétée avec de l'eau, puis on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés de façon à obtenir du 2-*n*-butyl-3-(3'-bromo-4'-hydroxybenzoyl)-benzofuranne.

On a transféré du 2-*n*-butyl-3-(3'-bromo-4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne en 2-*n*-butyl-3-(3'-bromo-4'-(2,3-*epoxy*)propoxybenzoyl)benzofuranne par traitement avec de l'épichlorhydrine selon le procédé de l'exemple 7.

On a chauffé l'époxyde (4 g, 0,009 mole) avec 20 ml d'isopropylamine à 60° pendant 2,5 heures de la manière décrite dans les exemples 1 et 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 9

2-*n*-butyl-3-(3'-*is*ethyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne

On a chauffé une solution de 11,5 g (0,07 mole) d'acide

3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 16,7 g (0,09 mole) de chlorure de thiomyle dans 60 ml de chlorure de méthylène au reflux, au bain de vapeur, pendant deux heures. La concentration sous vide et la distillation du résidu ont donné du chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque, point de fusion 37-39°.

5 A une solution refroidie et agitée de 10,4 g (0,058 mole) de chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 9,4 g (0,054 mole) de 2- μ -butylbenzofurane dans 40 ml de sulfure de carbone, on a ajouté, goutte à goutte et en l'espace de 20 minutes, 26,2 g (0,108 mole) de chlorure stannique. L'écution terminée, on a chauffé le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante et on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite versé le mélange sur 100 ml d'eau glacée et on l'a agité pendant une heure. On a chassé le solvant, on a extrait le produit à l'aide de chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés sans vice de façon à obtenir du 2- μ -butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofurane.

10 Du 2- μ -butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofurane (17,5 g, 0,05 mole) a été combiné à 50 g de chlorhydrate de pyridine fraîchement distillé et le mélange a été chauffé au reflux pendant une heure. On a versé le mélange dans, sous agitation, sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué et on a recueilli le précipité de façon à obtenir du 2- μ -butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane.

15 25 On a préparé du 2- μ -butyl-3-(3'-méthyl-4'-(2,3-époxypropoxybenzoyl)benzofurane à partir de 2- μ -butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane et d'épichlorhydrine, de la manière décrite à l'exemple 7.

30 L'ouverture du cycle (pox) du composé (poxidé avec de l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre.

Exemple 10

2- μ -butyl-3-(3',5'-diméthyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl)benzofurane

35 À un mélange refroidi (bain de glace) de 9,4 g (0,054 mole) de 2- μ -butylbenzofurane et de 11,5 g (0,058 mole) de chlorure d'acide 3,5-diméthyl-4-méthoxybenzoïque dans 100 ml de chlorure de méthylène, on a ajouté, goutte à goutte, 26,7 g (0,11 mole) de chlorure stannique. On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante, puis on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite lentement ajouté de

3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 10,7 g (0,05 mole) de chlorure de thionyle dans 60 ml de chlorure de méthylène au reflux, au bain de vapeur, pendant deux heures. La concentration sous vide et la distillation du résidu ont donné du chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque, point de fusion 37-39°.

À une solution refroidie et agitée de 10,6 g (0,056 mole) de chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzoïque et de 9,4 g (0,054 mole) de 2- α -butylbenzofurane dans 40 ml de sulfure de carbone, on a ajouté, goutte à goutte et en l'espace de 20 minutes, 26,2 g (0,108 mole) de chlorure stannique. L'écution terminée, on a chauffé le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante et on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite versé le mélange sur 100 ml d'eau glacée et on l'a agité pendant une heure. On a chassé le solvant, on a extrait le produit à l'aide de chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2- α -butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofurane.

Un 2- α -butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxybenzoyl)benzofurane (17,5 g, 0,05 mole) a été combiné à 50 g de chlorhydrate de pyridine fraîchement distillé et le mélange a été chauffé au reflux pendant une heure. On a versé le mélange chaud, sous agitation, sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué et on a recueilli le précipité de façon à obtenir du 2- α -butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane.

On a préparé du 2- α -butyl-3-(3'-méthyl-4'-(2,3-époxypropoxy)benzoyl)benzofurane à partir de 2- α -butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane et d'épichlorhydrine, de la manière décrite à l'exemple 7.

L'ouverture du cycle époxy; du composé époxydé avec de l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre.

Exemple 10

2- α -butyl-3-(3',5'-diméthyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl)benzofurane

À un mélange refroidi (bain de glace) de 9,4 g (0,054 mole) de 2- α -butylbenzofurane et de 11,5 g (0,052 mole) de chlorure d'acide 3,5-diméthyl-4-méthoxybenzoïque dans 100 ml de chlorure de méthylène, on a ajouté, goutte à goutte, 26,7 g (0,11 mole) de chlorure stannique. On a laissé le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ambiante, puis on l'a agité pendant deux heures. On a ensuite lentement ajouté de

16.

On a chauffé un mélange de 10,4 g (0,052 mole) d'ester méthyllique d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque et de 3,5 g (0,09 mole) d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau, au reflux pendant deux heures. On a refroidi le mélange réactionnel et on l'a aciullié avec une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique de façon à obtenir de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 199-202°. On a chinifié l'acide au reflux avec du chlorure de thionyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 9 afin d'obtenir du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 199-201°.

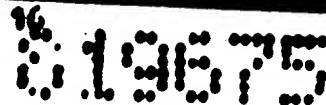
Du 2- μ -butyl-1-3-(3'-chloro-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne a été préparé par acylation de 2- μ -butylbenzofuranne avec du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque, de la manière décrite à l'exemple 10. Les études ultérieures de déméthylation, de formation d'époxyde et d'ouverture du cycle du 2- μ -butyl-3-(3'-chloro-4'-(2,3-époxypropoxybenzoyl)benzofuranne pour obtenir le composé indiqué dans le titre, ont été réalisés de la manière précédemment décrite.

L'addition d'une solution éthérée d'acide oxalique à une solution du composé indiqué dans le titre dans de l'éther a donné le sel d'acétion d'acide oxalique. On a transformé l'oxalate en sel avec l'acide chlorhydrique par passage d'une solution d'oxalate de 2- μ -butyl-1-3-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne dans de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IR-401.

Exemple 12

2- μ -butyl-1-3-(3',5'-dichloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne

A une suspension de 56,6 g d'hypochlorite de calcium dans 225 ml d'eau chaude, on a ajouté une solution de 39,6 g de carbonate de potassium et de 11,3 g d'hydroxyde de potassium dans 120 ml d'eau. On a bouché le récipient de réaction et on l'a vigoureusement secoué jusqu'à ce que le gel initialement formé devint liquide. On a séparé la matière solide par filtration et on a ensuite ajouté le filtre d'hypochlorite de potassium aqueux (45,5 g, 0,35 mole), goutte à goutte, à une solution refroidie (bain de glace) et agitée de 31,3 g (0,13 mole) de 2- μ -butyl-1-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne dans 200 ml de méthanol et 100 ml d'une solution aqueuse à 5% d'hydroxyde de sodium. Une fois l'addition



On a chauffé un mélange de 10,4 g (0,052 mole) d'ester méthylique d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque et de 3,5 g (0,04 mole) d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau, au reflux pendant deux heures. On a refroidi le mélange réactionnel et on l'a acidifié avec une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique de façon à obtenir de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 199-202°. On a chauffé l'acide au reflux avec un chlorure de thionyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 9 afin d'obtenir du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque possédant un point de fusion de 155-157°.

Du 2- μ -butyl-1-3-(3'-chloro-4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne a été préparé par acylation de 2- μ -butylbenzofuranne avec du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque, de la manière décrite à l'exemple 10. Les étapes ultérieures de déméthylation, de formation d'époxyde et d'ouverture ce cycle du 2- μ -butyl-1-3-(3'-chloro-4'-(2,3-époxypropoxybenzoyl)benzofuranne pour obtenir le composé indiqué dans le titre, ont été réalisées de la manière précédemment décrite.

L'addition d'une solution éthérée d'acide oxalique à une solution du composé indiqué dans le titre dans de l'éther a donné le sel d'acétion d'acide oxalique. On a transformé l'oxalate en sel avec l'acide chlorhydrique par passage d'une solution d'oxalate de 2- μ -butyl-1-3-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne dans de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IR-401.

Exemple 12

2- μ -butyl-1-3-(2',5'-dichloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl)benzofuranne

A une suspension de 56,6 g d'hypochlorite de calcium dans 225 ml d'eau chaude, on a ajouté une solution de 39,6 g de carbonate de potassium et de 11,3 g d'hydroxyde de potassium dans 120 ml d'eau. On a bouché le récipient de réaction et on l'a vigoureusement secoué jusqu'à ce que le gel initialement formé devienne liquide. On a séparé la partie solide par filtration et on a ensuite ajouté le filtrat à l'hypochlorite de potassium aqueux (45,3 g, 0,35 mole), goutte à goutte, à une solution refroidie (bain de glace) et agitée de 34,3 g (0,15 mole) de 2- μ -butyl-1-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne dans 200 ml de tétranol et le 100 ml d'une solution aqueuse à 5% d'hydroxyde de calcium. Une fois l'addition

La démethylation de 2- η -butyl-3-(3'-méthoxybenzoyl)-benzofurane suivie au travailleur du phénol obtenu par ce 1'épichlorohydrine et de l'ouverture de l'ester (pox) et suivante par ce 1'isopropylidène, réalisée de la manière décrite dans les exemples 9 et 7, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

EXEMPLE 14

2- η -butyl-3-[2'-(2-hydroxy-3-isopropylbenzoyl)propoxy]benzofuran.

L'acylation de 9,4 g (0,014 mole) de 2- η -butylbenzofurane par 9,9 g (0,015 mole) de chlorure de ρ -nitrobenzoïle, conformément au procédé décrit à l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2- η -butyl-3-(2'-méthoxybenzoyl)benzofurane que l'on a déshydraté avec du chlorhydrate de pyridine, de la façon précédemment décrite, afin d'obtenir du 2- η -butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofurane.

On a chauffé un mélange de 7,5 g (0,025 mole) de 2- η -butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofurane, de 25 ml d'épichlorohydrine et de 15,0 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'éthanol, au reflux, pendant trois heures. Après refroidissement, on a filtré le mélange réactionnel et on a concentré le filtrat sous vide.

On a dissous le résidu dans de l'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chlorure de méthylène. On a réuni les extraits, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés au sucre à obtenir un résidu huileux que l'on a chromatographié sur de l'alumine avec un chloroform:benzene servant d'eluant afin d'obtenir du 2- η -butyl-3-[2'-(2,3-propoxy)propoxybenzoyl]benzofurane.

On a chauffé le composé (pox) avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, pour obtenir le composé indiqué dans le titre.

EXEMPLE 14

2- η -butyl-3-[2'-(4'-chlorophenoxy)-3-isopropylbenzoyl]propoxybenzofuran.

L'acylation de 13,1 g (0,015 mole) de 2- η -butyl-1-méthoxybenzofurane par 13,4 g (0,015 mole) de chlorure d'acide 4-chlorophenoxybenzoate, préparé à partir d'acide 4-chlorophenoxybenzoïque et de chlorure de calcium, et de l'acide propionic dans le chloroform, a permis d'obtenir du 2- η -butyl-3-[2'-(4'-chlorophenoxy)-3-isopropylbenzoyl]propoxybenzofuran. Ce composé, dans les mêmes conditions, préparé à partir d'acide 4-chlorophenoxybenzoïque et de chlorure de calcium, a donné le 2- η -butyl-3-[2'-(4'-chlorophenoxy)-3-isopropylbenzoyl]propoxybenzofuran.

La diméthylation de 2- μ -butyl-3-(3'-méthoxibenzoyl)-benzofurane suivie au travailleur du phénol obtenu par ce 1,6-dichlorhydrine et de l'ouverture de l'ester (pox), et subseqüente par ce 1,1-isopropylidene, réalisée de la manière décrite dans les exemples 9 et 7, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

EXEMPL. 14

2- μ -butyl-3-[2'-(2-hydroxy-3-isopropylbenzoyl)propoxy]benzofuran.

L'acétylation de 9,4 g (0,04 mole) de 2- μ -butylbenzofuran par 9,9 g (0,05 mole) de chlorure de μ -anisole, conformément au procédé décrit à l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2- μ -butyl-3-(2'-méthoxybenzoyl)benzofuran que l'on a déstillé avec du chlorhydrine de pyridine, de la façon précédentement décrite, afin d'obtenir du 2- μ -butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuran.

On a chauffé un mélange de 7,5 g (0,025 mole) de 2- μ -butyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuran, de 25 ml d'acéthylchlorhydrine et de 15,0 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'éthanol, au reflux, pendant trois heures. Après refroidissement, on a filtré le mélange réactionnel et on a concentré le filtrat sous vide.

On a dissous le résidu dans de l'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chlorure de méthylène. On a réuni les extraits, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés au sucre à obtenir un résidu huileux que l'on a chromatographié sur de l'alumine avec du chloroform servant d'eluant afin d'obtenir un 2- μ -butyl-3-[2'-(2,3-poxyl)propoxy]benzofuran.

On a dissous le composé (pox) avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, pour obtenir le composé indiqué dans le titre.

EXEMPL. 15

2- μ -butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylbenzoyl)propoxy]benzofuran.

L'acétylation de 15,1 g (0,075 mole) de 2- μ -butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylbenzoyl)propoxy]benzofuran par 15,4 g (0,075 mole) de chlorure d'acide 4-chloro-2-hydroxy-3-isopropyl, réalisé à partir d'acide 4-chloro-2-méthoxy-3-isopropyl et de chlorure de méthanol, et la manière précédentement décrite, donne le composé indiqué dans le titre.

On a chauffé ce produit et l'acide 4-chloro-2-méthoxy-3-isopropyl dans 2- μ -butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylbenzoyl)propoxy]benzofuran. Le chlorure de méthanol et de sucre, préalablement à l'acide, a donné le composé indiqué dans le titre.

010075

3-isopropylamino)-propoxybenzoylebenzofuranne.

Selon des procédés analogues, l'utilisation d'une quantité équivalente de 3-chloro-1-éthylpropène dans le procédé ci-dessus, suivie des étapes d'époxydation et d'ouverture du cycle époxy du composé (pox)cc obtenu par l'isopropylamine, a finalement donné un mélange de 2- η -butyl-1- η -(2-hydroxy-1-méthyl-3-isopropylarolyl)propoxybenzoylebenzofuranne et de 2- η -butyl-1-3- η -(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoylebenzofuranne que l'on a séparée par chromatographie sur colonne sèche d'alumine.

Exemple 14

2- η -(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoylebenzofuranne

On a préparé du 2- η -(2,3-époxy)propoxybenzoylebenzofuranne à partir de 12,0 g (0,050 mole) de 2-(4'-hydroxybenzoyle)-benzofurane, 3,0 g d'hydroxyde de sodium et de 30 ml d'épichlorohydrine, selon le procédé décrit dans l'exemple 7.

On a procédé à l'ouverture du cycle époxyde par chauffage avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 120°. La préparation du sel l'acide chlorhydrique a été réalisée de la façon décrite à l'exempl. 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 158-160° (éthanol-éther).

Exemple 15

2-(3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyle)-benzofurane

On a préparé du 2-(3'-chloro-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoylebenzofurane à partir de 2-(3'-chloro-4'-hydroxybenzoyle)-benzofurane et d'épichlorohydrine, conformément au procédé décrit à l'exemple 7.

On a ouvert le cycle époxyde par chauffage avec de l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite à l'exempl. 7 de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 117-119° (benzène-hexane).

Exemple 16

3- η -(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoylebenzofurane

A une solution du réactif de Grignard préparé à partir de 4,27 g (0,14 atome-graine) de tourmaline de magnésium et de 31,0 g (0,13 mole) de 4-iodoanisole dans 50 ml d'éther, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 10,0 g (0,07 mole) de 3-cyanobenzofurane dans 150 ml d'éther. On a agité le mélange

010675

3-isopropylamino)-propoxybenzo;1/7benzofuranne.

Selon des procédés analogues, l'utilisation d'une quantité équivalente de 3-chloro-1-*adam*propène dans le procédé ci-dessus, suivie des étapes d'oxydation et d'ouverture du cycle époxy du composé (pox) et obtenu par l'isopropylamine, a finalement donné un mélange de 2-*n*-butyl-1-*z*-4'-(2-hydroxy-1-méthyl-3-isopropylaminopropoxy)benzo;1/7benzofuranne et de 2-*n*-butyl-1-*z*-4'-(2-hydroxy-3-méthyl-3-isopropylamino)propoxybenzo;1/7benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur colonne sèche d'alumine.

Exemple 142-*z*-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzo;1/7benzofuranne

On a préparé au 2-*z*-4'-(2,3-époxy)propoxybenzo;1/7benzofuranne à partir de 12,0 g (0,050 mole) de 2-(4'-hydroxybenzo;1)-benzofuranne, 3,0 g d'hydroxyde de sodium et de 30 ml d'épichlorhydrine, selon le procédé décrit dans l'exemple 7.

On a procédé à l'ouverture du cycle époxyde par chauffage avec de l'isopropylamine de la manière décrite à l'exemple 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 120°. La préparation du ^{gel} de l'acide chlorhydrique a été réalisée de la façon décrite à l'exmpl. 1, le produit obtenu possédant un point de fusion de 158-160° (éthanol-éther).

Exemple 152-*z*-3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzo;1/7benzofuranne

On a préparé au 2-*z*-3'-chloro-4'-(2,3-époxy)propoxybenzo;1/7benzofuranne à partir de 2-(3'-chloro-4'-hydroxybenzo;1)benzofuranne et d'épichlorhydrine, conformément au procédé décrit à l'exemple 7.

On a ouvert le cycle époxyde par chauffage avec de l'isopropylamine, réalisé de la manière décrite à l'exempl. 7 de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 117-119° (benzène-hexane).

Exemple 162-*z*-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzo;1/7benzofuranne

A une solution du réactif de Grignard préparé à partir de 4,27 g (0,14 atome-graine) de tourmente et magnésium et de 31,0 g (0,13 mole) de 4-iodoanisole dans 50 ml d'éther, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de 10,6 g (0,07 mole) de 3-cyanobenzofuranne dans 150 ml d'éther. On a agité le mélange

819875

suranne que l'on a ensuite chauffé avec de l'isopropylamine, ce
la manière précédemment décrite, afin d'obtenir du 2-(1,1,1-
trihydroxy-2-propoxy-3-isopropylbenzyl)propoxybenzoylebenzoate. On
a transformé le propoxybenzoate en acétate chlorhydrate en
5 correspondant à la manière décrite à l'exemple 1, le produit étant
un solide à point de fusion de 22-24° (dissolvant cl.).
Le tableau suivant, en a permis de préparer le 2-propyl-1-3-(4'-
10 hydroxy-3-isopropoxybenzyl)propoxybenzoate, l'hydrochloride étant
obtenu de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzyl)propoxybenzoate avec de
l'épichlorohydrine, cette opération étant suivie de l'oléumétrie
de la tension oxygénée par ce l'isopropylamine, et la façon décrite
à l'exemple 7.

Example 2

29. *Chloroform* (CHCl_3) is a colourless, volatile, non-polar, non-conducting liquid. It is used as a solvent for organic compounds and as a general anaesthetic.

30. *Chloroform* (CHCl_3) is a colourless, volatile, non-polar, non-conducting liquid. It is used as a solvent for organic compounds and as a general anaesthetic.

۱۳۰۰۰

2. $\text{prey}_1 = \text{prey}_2 = 1.0$ (prey₁ is 1.0, prey₂ is 1.0)

35 60°, 110°, 115°, 118°, 119°, 120°, 121°, 122°, 123°, 124°, 125°, 126°, 127°, 128°, 129°, 130°, 131°, 132°, 133°, 134°, 135°, 136°, 137°, 138°, 139°, 140°, 141°, 142°, 143°, 144°, 145°, 146°, 147°, 148°, 149°.

819075

surez que l'en a ensuite chauffé avec de l'isopropylamine, de la manière précédemment décrite, afin d'obtenir du 2-(1H,1-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylbenzo)propoxy)benzo)benzoïfurane. On a transformé le propenolurane en sel d'acide chlorhydrique correspondant de la manière décrite à l'exemple 1, le produit étant un poudreux au point de fusion de 125-140° (éther-toluol).

Le sel est similaire, en a pu par le 2-propyl-1-3-(2-hydroxy-3-isopropylbenzo)propoxybenzo)benzoïfurane pur obtenu de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzo)benzoïfurane avec le 10 1'épichlorhydrine, cette opération étant suivie de l'ouverture de la liaison oxygénée par ce l'isopropylamine, et le siége décrite à l'exemple 7.

Exemple 22

On a fait 16 en 2-phénylbenzoïfurane (7,1 g, 6,616 mol) 15 avec 7,6 g (6,641 mol) de chlorure d'acide, 11°C; 1,15 h. Étant donné le caractère assez peu vif de l'acide 16, on a fait l'acide 17 en 2-phényl-1-3-(4'-hydroxy-3-isopropylbenzo)benzoïfurane.

La réaction, dans, de réaction en 2-phényl-3-(4'-isopropylbenzo)benzoïfurane et de 2-phénylbenzoïfurane dans l'acide 17, 1,15 h, le rendement est de 1,15 g (15,22%). Le rendement total de l'acide 17 est de 7,62 g (16,16%). Le rendement de l'acide 17-(2-phénylbenzo)benzoïfurane est de 7,62 g (16,16%).

On a fait 18 en 2-phénylbenzoïfurane (7,1 g, 6,616 mol) 20 avec 7,6 g (6,641 mol) de chlorure d'acide, 11°C; 1,15 h. Étant donné le caractère assez peu vif de l'acide 18, on a fait l'acide 19 en 2-phénylbenzoïfurane dans l'acide 18, 1,15 h, le rendement est de 7,62 g (16,16%).

On a fait 20 en 2-phénylbenzoïfurane (7,1 g, 6,616 mol) avec 7,6 g (6,641 mol) de chlorure d'acide, 11°C; 1,15 h.

Exemple 23

On a fait 21-(2-hydroxy-3-isopropylbenzo)propoxybenzo)benzoïfurane (7,1 g, 6,616 mol) avec 7,6 g (6,641 mol) de chlorure d'acide, 11°C; 1,15 h.

On a fait 22 en 2-phénylbenzoïfurane (7,1 g, 6,616 mol) avec 7,6 g (6,641 mol) de chlorure d'acide, 11°C; 1,15 h. Étant donné le caractère assez peu vif de l'acide 22, on a fait l'acide 23 en 2-phénylbenzoïfurane dans l'acide 22, 1,15 h, le rendement est de 7,62 g (16,16%).

5 à une solution de 42,0 g. (0,16 mole) de 2-(4'-chlorobenzoyl)-benzofurane dans 400 ml d'éthanol et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux jusqu'au lendemain. On a concentré la solution sous vide, on y a ajouté du chloroforme et on a lavé la solution chloroformique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée (MgSO_4) et on l'a concentrée de façon à obtenir l'hydrazone correspondante. On a dissous 10 l'hydrazone dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec et on a ajouté cette solution, goutte à goutte, et en l'espace de 4 heures, à une suspension de 36,4 g (0,32 mole) de t -butylate de potassium dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec. On a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (MgSO_4) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-(4'-chlorobenzoyl)-benzofurane que l'on a purifié 15 par chromatographie sur du gel de silice en servant de tétrachlorure de carbone comme éluant.

20 L'acylation de 2-(4'-chlorobenzyl)benzofurane par du chlorure d'anisole a été réalisée de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation, réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon précédemment décrite, suivie du traitement du 2-(4'-chlorobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofurane par de l'épibromhydrine, réalisé conformément au procédé décrit à l'exemple 23 et l'ouverture subséquente du cycle époxyde par 25 de l'isopropylamine, selon le procédé décrit à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1, le produit possédant un point de fusion de 115-119°.

Exemple 27

30 2-(3'-trifluorométhylbenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propanoyl]benzofurane

35 A une solution de 24,8 g (0,127 mole) de p -trifluorométhylacétophénone dans 20 ml d'éther anhydre, on a ajouté, sous refroidissement et agitation, 0,15 g de chlorure d'aluminium cyanure et 20,2 g (0,127 mole) de brome. On a concentré le mélange réactionnel sous vide et on a distillé le résidu de façon à obtenir de l' α -bromo- p -trifluorométhylacétophénone, point d'ébullition 135-140° (20 mm.)

La substitution d'une quantité équivalente d' α -bromo- p -trifluorométhylacétophénone à l' α -bromo- p -chloracétophénone

5 à une solution de 12,0 g. (0,16 mole) de 2-(4'-chlorobenzoyl)-benzofurane dans 400 ml d'éthanol et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux jusqu'au lendemain. On a concentré la solution sous vide, on y a ajouté du chloroforme et on a lavé la solution chloroformique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée (Na_2SO_4) et on l'a concentrée de façon à obtenir l'hydrazone correspondante. On a dissous l'hydrazone dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec et on a ajouté cette solution, goutte à goutte, et en l'espace de 4 heures, à une suspension de 36,4 g (0,32 mole) de γ -butylate de potassium dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec. On a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-(4'-chlorobenzoyl)-benzofurane que l'on a purifié par chromatographie sur du gel de silice en se servant de tétrachlorure de carbone comme éluant.

10 L'acylation de 2-(4'-chlorobenzyl)benzofurane par du chlorure d'anisole a été réalisée de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation, réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon précédemment décrite, suivie du traitement du 2-(4'-chlorobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofurane pur de l'épibromhydrine, réalisé conformément au procédé décrit à l'exemple 23 et l'ouverture subséquente du cycle époxyde par 15 de l'isopropylamine, selon le procédé décrit à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1, le produit possédant un point de fusion de 115-119°.

Exemple 27

20 2-(3'-trifluorométhylbenzyl)-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propanoyl)benzofurane

25 A une solution de 24,6 g (0,127 mole) de α -trifluorométhylacétophénone dans 20 ml d'éther anhydre, on a ajouté, sous refroidissement et agitation, 0,15 g de chlorure d'aluminium cyanure et 20,2 g (0,127 mole) de brome. On a concentré le mélange réactionnel sous vide et on a distillé le résidu de façon à obtenir de l' α -bromo- α -trifluorométhylacétophénone, point d'ébullition 135-140° (20 mm.)

30 La substitution d'une quantité équivalente d' α -bromo- α -trifluorométhylacétophénone à l' α -bromo- α -chloracétophénone

1' épichlorhydrine de façon à obtenir un composé époxyde dont on a ensuite ouvert le cycle époxyde avec de l'isopropylamine, de l'ammonium et obtenu du 5-bromo-2-(4'-bromophénol)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuran...

Exemple 54

2- μ -butyl-3-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuran...

On a chauffé au reflux un mélange de 27 g. (0,15 mole) de 5-chlorobenzofuran, de 24,5 g (0,10 mole) d'anhydride butyrique, de 16 g (0,20 mole) d'acide butyrique et de 5 g (0,05 mole) d'acide phosphorique, pendant 4 heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. On a alcalinisé le mélange réactionnel avec une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, on a ajouté du chloroforme au mélange et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (NaSO_4) et on l'a concentrée sous vide de façon à obtenir du 2-butyl-3-chlorobenzofuran.

On a chauffé un mélange de 31,3 g (0,14 mole) de 2-butyl-3-chlorobenzofuran et de 39 ml d'hydrazine à 96° dans 70 ml de diéthylène glycol pendant quelques minutes au bain de vapeur. On a ensuite ajouté 23,3 g d'hydroxyde de potassium et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on a ajouté de l'eau au mélange et on a extrait la solution aqueuse obtenue avec du benzène. On a lavé l'extrait avec de l'eau, une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique et de l'eau, on l'a séché (NaSO_4) et on l'a concentré sous vide de façon à obtenir du 2- μ -butyl-3-chlorobenzofuran, point d'ébullition 70-75° (10-15 mm).

On a acylé du 2- μ -butyl-3-chlorobenzofuran (9,5 g, 0,046 mole) par 8 g (0,047 mole) de chlorure d'unicoyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 10 de façon à obtenir du 2- μ -butyl-3-chloro-3-(4'-métoxybenzoyl)benzofuran. La démétylation, suivie d'une réaction du 2- μ -butyl-3-chloro-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuran ainsi obtenu sur de l'épichlorhydrine et l'ouverture subéquente du cycle époxyde du composé époxyde formé, à l'aide d'isopropylamine, ont été réalisées conformément aux procédés décrits dans les exemples 9 et 7, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.



1' épichlorhydrine de façon à obtenir un composé époxyde dont on a ensuite ouvert le cycle époxyde avec de l'isopropylamine, ce manière à obtenir du 5-bromo-2-(4'-bromophenyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzoylbenzofuran...

Exemple 29

2- α -butyl-3-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy]benzoylbenzofuran:

On a chauffé au reflux un mélange de 27 g. (0,15 mole) de 3-chlorobenzofuranne, de 24,5 g (0,10 mole) d'anhydride butyrique, de 16 g (0,20 mole) d'acide butyrique et de 5 g (0,05 mole) d'acide phosphorique, pendant 4 heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. On a alcalinisé le mélange réactionnel avec une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, on a ajouté du chloroforme au mélange et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (MgSO_4) et on l'a concentrée sous vide de façon à obtenir du 2-butyryl-3-chlorobenzofuranne.

On a chauffé un mélange de 31,9 g (0,14 mole) de 2-butyryl-3-chlorobenzofuranne et de 39 ml d'hydrazine à 96% dans 70 ml de diethylène glycol pendant quelques minutes au bain de vapeur. On a ensuite ajouté 23,3 g d'hydroxyde de potassium et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on a ajouté de l'eau au mélange et on a extrait la solution aqueuse obtenue avec du benzophène. On a lavé l'extrait avec de l'eau, une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique et de l'eau, on l'a séché (MgSO_4) et on l'a concentré sous vide de façon à obtenir du 2- α -butyl-3-chlorobenzofuranne, point d'ébullition 70-75° (10-15 mm).

On a acylé du 2- α -butyl-3-chlorobenzofuranne (9,5 g. 0,046 mole) par 8 g (0,047 mole) de chlorure d'acryloyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 10 de façon à obtenir du 2- α -butyl-3-chloro-3-(4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne. La dé-méthylation, suivie d'une réaction du 2- α -butyl-3-chloro-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne ainsi obtenu sur de l' épichlorhydrine et l'ouverture subéquente du cycle époxyde du composé époxydé formé, à l'aide d'isopropylamine, ont été réalisées conformément aux procédés décrits dans les exemples 9 et 7, de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

© 1967 PEGGY L. MONSEY LTD.

au reflux du 2- μ -butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-N-acétylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane 4,9 g. (0,01 mole) avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau, pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel, on a séparé les couches et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on les a séchées (Na_2SO_4) et concéptrées sous vide de façon à obtenir le produit souhaité.

D'une manière analogue, on a pu obtenir les dérivés (2-acétoxy-3-N-acétylamino), (2-acétoxy-3-alcoylamino) et (2-hydroxy-3-N-acétylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcoylamino)-benzofuranes décrites dans le présent mémoire.

Exemple 32

Conformément au procédé de l'exemple 31, l'utilisation d'anhydride propionique au lieu d'anhydride acétique, a donné les produits suivants: 2- μ -butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-N-propionylisopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofurane, le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane et le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N- μ -propionylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

De manière similaire, en utilisant de l'anhydride μ -butyrique, on a obtenu le 2- μ -butyl-3-[4'-(2- μ -butyryloxy-3-N- μ -butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane, le 2- μ -butyl-3-[4'-(2- μ -butyryloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane et le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N- μ -butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

De façon analogue, on peut obtenir les dérivés (2-propionyloxy-3-N-propionylamino), (2-propionyloxy-3-alcoylamino), (2-hydroxy-3-N-propionylamino), (2- μ -butyryloxy-3-N- μ -butyrylamino), (2- μ -butyryloxy-3-alcoylamino) et (2-hydroxy-3-N- μ -butyrylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcoylamino)-benzofuranes décrites dans le présent mémoire.

Exemple 33

2- μ -butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofurane

La substitution d'une quantité équivalente de 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofurane au 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane dans le procédé décrit à l'exemple 31 a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

De la même manière, l'emploi des autres (2-hydroxy-3-

01057

au reflux du 2- μ -butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-N-acétylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane 4,9 g. (0,01 mole) avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau, pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel, on a séparé les couches et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on les a séchées (Na_2SO_4) et concénuées sous vide de façon à obtenir le produit souhaité.

D'une manière analogue, on a pu obtenir les dérivés (2-acétoxy-3-N-acétylamino), (2-acétoxy-3-alcoylamino) et (2-hydroxy-3-N-acétylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcoylamino)-benzofuranes décrits dans le présent mémoire.

Exemple 32

Conformément au procédé de l'exemple 31, l'utilisation d'anhydride propionique au lieu d'anhydride acétique, a donné les produits suivants: 2- μ -butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-N-propionylisopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofurane, le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane et le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N- μ -propionylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

De manière similaire, en utilisant de l'anhydride μ -butyrique, on a obtenu le 2- μ -butyl-3-[4'-(2- μ -butyryloxy-3-N- μ -butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane, le 2- μ -butyl-3-[4'-(2- μ -butyryloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane et le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N- μ -butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

De façon analogue, on peut obtenir les dérivés (2-propionyloxy-3-N-propionylamino), (2-propionyloxy-3-alcoylamino), (2-hydroxy-3-N-propionylamino), (2- μ -butyryloxy-3-N- μ -butyrylamino), (2- μ -butyryloxy-3-alcoylamino) et (2-hydroxy-3-N- μ -butyrylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcoylamino)-benzofuranes décrits dans le présent mémoire.

Exemple 33

2- μ -butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofurane

La substitution d'une quantité équivalente de 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]benzofurane au 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane dans le procédé décrit à l'exemple 31 a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

De la même manière, l'emploi des autres (2-hydroxy-3-



D'une manière analogue, lorsque l'on a substitué les quantités équivalentes de 3-chloro-1-pentène au 3-chloro-2-méthylpropène dans le procédé décrit dans l'exemple 17 et que l'on a ensuite traité le produit par de l'acide μ -chloroperbenzoïque pour ensuite chauffer le composé obtenu avec de l'isopropylamine selon le mode opératoire décrit plus haut, on a obtenu un mélange de 2- μ -butyl-3-[4'-(1-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane et de 2- μ -butyl-3-[4'-(3-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane que l'on a séparés par chromatographie sur alumine.

Exemple 34

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de diéthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, on a obtenu au 15 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-diéthylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

D'une manière analogue, la réaction de 2- μ -butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofurane sur de la di- μ -butylamine a permis d'obtenir le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-di- μ -butylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

De même, la substitution de 3-éthyl-1,1-méthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, a permis d'obtenir le 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-1,1-éthyl-1,1-méthylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

Exemple 35

La substitution d'une quantité équivalente d'un des benzofuranes suivants ci-dessous:

5-bromobenzofurane

6-chlorobenzofurane

3-chlorobenzofurane

4-méthylbenzofurane

5-méthylbenzofurane

5-éthylbenzofurane

au 3-chlorobenzofurane dans le procédé de l'exemple 29, suivie d'une réaction à l'hydrazine, d'une scission, d'une déméthylation, d'une réaction d'époxidation et d'une ouverture du cycle époxyde du composé époxysé formé par de l'isopropylamine, selon les modes opératoires décrits plus haut, a permis d'obtenir finalement les benzofuranes substitués suivants:



D'une manière analogue, lorsque l'on a substitué les quantités équivalentes de 3-chloro-1-pentène au 3-chloro-2-méthylpropène dans le procédé décrit dans l'exemple 17 et que l'on a ensuite traité le produit par de l'acide *p*-chloroperbenzoïque pour ensuite chauffer le composé obtenu avec de l'isopropylamine selon le mode opératoire décrit plus haut, on a obtenu un mélange de 2-*p*-butyl-3-[4'-(1-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane et de 2-*p*-butyl-3-[4'-(3-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofurane que l'on a séparés par chromatographie sur alumine.

Exemple 34

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de diéthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, on a obtenu au 2-*p*-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-diéthylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

D'une manière analogue, la réaction de 2-*p*-butyl-1-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofurane sur de la di-*p*-butylamine a permis d'obtenir le 2-*p*-butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-di-*p*-butylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

De même, la substitution de 3-éthyl-1-éthylamine à l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 3, a permis d'obtenir le 2-*p*-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-1-éthyl-1-éthylamino)propoxybenzoyl]benzofurane.

Exemple 35

La substitution d'une quantité équivalente d'un des benzofuranes suivants ci-dessous:

- 5-chlorobenzofurane
- 6-chlorobenzofurane
- 7-chlorobenzofurane
- 4-méthylbenzofurane
- 3-méthylbenzofurane
- 5-éthylbenzofurane

au 3-chlorobenzofurane dans le procédé de l'exemple 29, suivie d'une réaction à l'hydrazine, d'une scission, d'une déméthylation, d'une réaction d'époxide et d'une ouverture du cycle époxyde du composé époxysé formé par de l'isopropylamine, selon les modes opératoires décrits plus haut, a permis d'obtenir finalement les benzofuranes substitués suivants:

010075

5-benzoyl-2- η -butyl-1- β -[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
 2- η -butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
 5- η -butyl-1-7-chloro-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
 2- η -butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
 2- η -butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
 10 2- η -butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
 2- η -butyl-1-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran
Exemple 10

lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de
 15 5-chloro-2-éthylbenzofuran au 2- η -butylbenzofuran dans le
 procédé à l'exemple 10 et que l'on a déméthylé le produit obtenu
 avec de l'acétylchlorure de pyridine, cette opération étant suivie
 d'un traitement de l'hydroxyphényle benzofuranyl cétone par de
 l'épichlorohydrine et d'une ouverture subéquente du cycle époxy-
 20 de ce composé époxydé formé par l'isopropylamine, selon les modes
 opératoires décrits plus haut, on a obtenu le 5-chloro-2-éthyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran.

Un cas similaire, le 3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran est obtenu par substitution d'une quantité équivalente de 2-phényle-7-trifluorométhylbenzofuran au 2- η -butylbenzofuran dans le procédé décrit à l'exemple 10, le mode opératoire en question étant suivi des étapes de déméthylation, le traitement par de l'épichlorohydrine et de l'ouverture du composé époxydé ainsi formé avec
 30 de l'isopropylamine.

Exemple 11

2- η -butyl-1-3-[3'-acetoxy-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofuran

On a chauffé au reflux un mélange de 17,4 g (0,1 mole)
 35 de 2- η -butylbenzofuran et 19,1 g (0,1 mole) de 4-acétoxy-3-méthoxy-benzonitrile dans 20 ml d'acide trifluoracétique, pendant 3 heures. On a refroidi le mélange réactionnel, on l'a dilué avec 200 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse ainsi obtenue avec de l'éther. On a concentré les extraits jusqu'à vis-



cité et on a dissous le résidu dans 100 ml d'éthanol pour le chauffer ensuite avec 20 ml d'une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium pendant 2 heures. On a concentré le mélange, on a extrait le résidu par de l'éther et on a séché les extraits pour les concentrer ensuite sous vide de façon à obtenir du 2-*p*-butyl-3-(3'-méthoxy-4'-hydroxybenzoyl)-benzofurane.

On a fait réagir du 2-*p*-butyl-3-(3'-méthoxy-4'-hydroxybenzoyl)benzofurane sur de l'épichlorhydrine et on a chauffé le composé époxydé ainsi obtenu avec de l'isopropylamine de la manière précédemment décrite afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 40

2-(4'-aminobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]benzofurane

La substitution d'une quantité équivalente d'*α*-bromo-*p*-nitroacétophénone à *α*-bromo-*p*-chloracétophénone dans le procédé décrit dans l'exemple 26 a permis d'obtenir le 2-(4'-nitrobenzoyl)benzofurane.

On a ajouté/au borohydrure de sodium (7,4 g, 0,2 mole) à une solution rapidement agitée de 26,7 g (0,1 mole) de 2-(4'-nitrobenzoyl)benzofurane dans du méthanol. On a agité le mélange réactionnel à 25° pendant une heure, puis on l'a refroidi par addition d'eau. On a extrait la suspension aqueuse par du chloroforme, on a séché les extraits (Na_2SO_4) et on a chassé le solvant sous vide de façon à obtenir du 2-(*α*-hydroxy-4'-nitrobenzyl)benzofurane que l'on a immédiatement transformé en *α*-chlorure correspondant par réaction sur du chlorure de thionyle, 14,3 g (0,12 mole).

On a agité un mélange de 13,6 g (0,36 mole) de borohydrure de sodium et de 14,4 g (0,05 mole) de 2-(*α*-chloro-4'-nitrobenzyl)benzofurane dans 200 ml d'une solution aqueuse à 50% de diglyme, à 50°, pendant quatre heures. On a ensuite refroidi le mélange réactionnel et on a ajouté de l'hexane puis 4,0 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium. On a séparé les couches et on a séché la phase organique (Na_2SO_4) pour la concentrer ensuite afin d'obtenir le 2-(4'-nitrobenzyl)benzofurane.

On a acyclé du 2-(4'-nitrobenzyl)benzofurane à l'aide de chlorure d'acryloylc de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon décrite plus haut, a permis d'obtenir du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-

150

(4'-nitrobenzyl)benzofuranone.

On a ajouté du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-(4'-nitrobenzyl)benzofuranone (37,3 g, 0,1 mole), par petites fractions, à 56,4 g (0,25 mole) de chlorure stannieux dihydraté dans 70 ml d'acide chlorhydrique concentré. On a chauffé le mélange réactionnel à 50° pendant trois heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. Le refroidissement (bain de glace) a accéléré la précipitation du sel produit que l'on a recueilli par filtration et dissous dans de l'eau. On a alcalinisé la solution aqueuse par l'addition d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium et on l'a extraite par du chloroforme. On a séché les extraits (Na_2CO_3) et on les a concentrés de façon à obtenir du 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone.

La réaction de 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone sur de l'épichlorhydrine, suivie de l'ouverture subsequente du cycle époxyde du composé époxydé ainsi formé par de l'isopropylamine de la manière décrite plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Example 41

2-(4'-N,N-diméthylaminobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranone.

On a chauffé au reflux un mélange de 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone (34,3 g, 0,1 mole) de 35,5 g (0,25 mole) d'iodure de méthyle et de 31,0 g (0,3 mole) de carbure de sodium dans 250 ml d'eau, pendant 3 heures, puis on l'a refroidi jusqu'à 25° et on l'a extrait par du chloroforme. On a séché les extraits (Na_2CO_3) et on les a concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-(4'-N,N-diméthylaminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone.

Le traitement de 2-(4'-N,N-diméthylaminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone par de l'épichlorhydrine avec ouverture subsequente du cycle époxyde du composé époxydé ainsi formé par de l'isopropylamine selon les procédés décrits plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Example 42

2-(3'-4,4-diméthoxy-3-isopropylamino)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranone.

On a versé une solution de 20 g (0,105 mole) d'iodure cuivreux dans 400 ml d'eau et d'hydroxyde d'ammonium, sous agitation, dans une solution de 15,4 g (0,165 mole) de N -nitrophenylacétyle dans

500 ml d'éthanol. On a laissé reposer le mélange pendant 30 minutes, puis on l'a filtré et on lavé le produit obtenu 5 fois avec de l'eau, de l'éthanol et de l'éther, de façon à obtenir un nitrophtalylacrylate cuivreux.

On a chauffé un mélange de 5,3 g (0,024 mole) de γ -nitrophénol et de 5,0 g (0,024 mole) de γ -nitrophtalylacrylate cuivreux dans 100 ml de pyridine au reflux pendant 7 heures, sous atmosphère d'azote. On a versé le mélange réactionnel dans de l'eau, on a filtré la suspension aqueuse et on a extrait le filtrat avec du chlorure de méthylène. On a lavé les extrait avec de l'eau, on les a séchés (Na_2SO_4) et concentré de façon à obtenir du γ -nitrophtalylacrylate.

10 L'acétation de γ -nitrophtalylacrylate pur au chlorure d'anisole a été réalisé selon le procédé décrit à l'exemple 10. La démethylation par du chlorhydrate de pyridine, réalisée de la façon précédemment décrite, a permis d'obtenir du γ -(4'-hydroxybenzoyl)-2-(3'-nitrophényl)benzofuranine.

On a préparé du 2-(3'-anilinobenzoyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranine par réduction du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-(3'-anilinobenzoyl)benzofuranine conformément au procédé décrit à l'exemple 46. La réaction de ce composé sur de l'épichlorhydrine, suivie de l'ouverture du cycle époxyde du composé époxycétilé obtenu par de l'isopropylamine, selon le procédé décrit plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 43

2-(3'-4-éthylbenzoyl)benzofuranine-3-(4'-(2-hydroxy-3-isopropylacrylino)-propoxybenzoyl)benzofuranine

Le substitution de 52,9 g (0,1 mole) de 2-(3'-anilino)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranine et de 15,6 g (0,1 mole) d'iodure d'éthyle au 2-(4'-anilinobenzoyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranine 30 et à l'iodure de méthyle respectivement dans le procédé décrit à l'exemple 41, a permis d'obtenir le 2-(3'-4-éthylbenzoyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranine.

Le traitement du 2-(3'-4-éthylbenzoyl)benzofuranine pur de l'épichlorhydrine, suivi de l'ouverture du cycle époxyde du composé époxycétilé obtenu par de l'isopropylamine, conformément aux procédés décrits plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 44

Lorsque des quantités équivalentes de α -hydroxyacrophtal-

none ou de α -hydroxybenzophénone ont été substitués au malonylaldehyde et que l' α -bromo- p -methoxyacétophénone a été substitué à l' α -bromo- p -chloracétophénone, dans le procédé décrit à l'exemple 26, on a finalement obtenu du 3-méthyl-2-(4'- α -ketoxybenzyl)-benzofuranone et du 3-phényl-2-(4'-methoxybenzoyl)benzofuranone.

La déméthylation du 3-méthyl-2-(4'-methoxybenzoyl)benzofuranone par du chlorhydrate de pyridine, réalisée de la manière précédemment décrite, suivie d'un traitement du 3-méthyl-2-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranone par de l'épichlorhydrine et de l'ouverture subséquente du cycle époxide du composé époxidé intermédiaire par de l'isopropylamine, réalisée de la manière précédemment décrite, a donné le 2-[β -(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-3-méthylbenzofuranone.

De manière similaire, on a déméthylé du 3-phényl-2-(4'-methoxybenzoyl)benzofuranone et on a fait réagir le 2-(4'-hydroxybenzoyl)-3-phénylbenzofuranone ainsi obtenu sur de l'épichlorhydrine, cette réaction étant suivie de l'ouverture du cycle époxide du composé époxidé ainsi formé par l'isopropylamine de façon à obtenir du 2-[β -(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl]-3-phénylbenzofuranone.

Exemple 45

L'acylation du 5- t -butoxycarbonylbenzofuranone avec du chlorure d'acisoyle, selon le procédé décrit à l'exemple 10, suivie d'une déméthylation, d'une réaction sur de l'épichlorhydrine et de l'ouverture du cycle époxide du composé époxidé ainsi obtenu par de l'isopropylamine, a permis d'obtenir le 5- t -butoxycarbonyl-2-(4'-[2-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranone.

De manière similaire, on a acéillé du 2-(p -methoxybenzoyl)benzofuranone et on a déméthylé le 2-(4'-methoxybenzoyl)-3-(4'-methoxybenzoyl)benzofuranone, puis on a traité le produit obtenu par de l'épichlorhydrine et on a provoqué l'ouverture du cycle époxidé du composé époxidé obtenu par l'isopropylamine, de façon à obtenir du 2-(4'-methoxybenzoyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranone.

Exemple 46

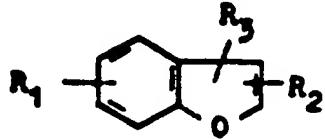
Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de 4-méthoxybenzofuranone ou de 5-méthoxybenzofuranone au 5-chlorobenzofuranone dans le procédé décrit à l'exemple 29, on a obtenu du

2-*n*-butyl-4-méthoxybenzofuranne et du 2-*n*-butyl-5-méthoxybenzofuranne.

La réaction des 2-*n*-butyl-4- et 5-méthoxybenzofurannes sur du 4-acétoxybenzonitrile et l'hydrolyse des produits obtenus avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, selon le procédé décrit à l'exemple 39, suivie d'une réaction des 2-*n*-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)-4- et 5-méthoxybenzofurannes ainsi formés sur de l'épichlorhydrine et d'ouvertures subséquentes des cycles (époxydes des composés époxiques obtenus par l'isopropylamine, réalisées de la façon précédemment décrite, a respectivement donné le 2-*n*-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-4-méthoxybenzofuranne et le 2-*n*-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]-5-méthoxybenzofuranne.

REVENDICATIONS

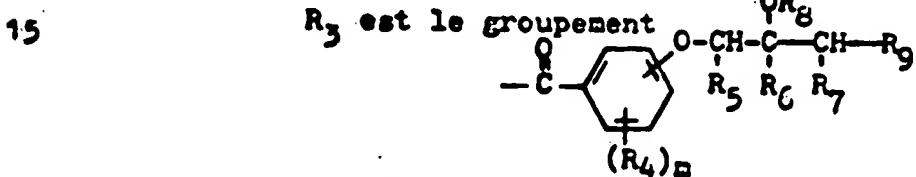
1. Composés répondant à la formule de structure suivante:



dans laquelle

R_1 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle;

10 R_2 est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ou phényle(CH_2) $_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, halogène, NH_2 , NH (alcoyle inférieur) ou $\text{N}(\text{alcoyle inférieur})_2$;



R_4 est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

20 m est égal à 1 ou à 2;

R_5 , R_6 et R_7 représentent chacun de l'hydrogène ou bien l'un des symboles R_5 , R_6 et R_7 représente un radical méthyle ou éthyle;

25 R_8 est de l'hydrogène ou un groupe alcanoyle inférieur; et

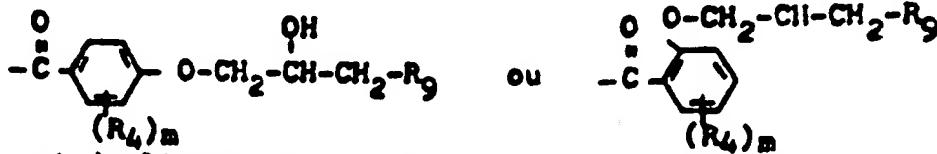
R_9 est un radical NH (alcoyle inférieur), N (alcoyle inférieur) $_2$, NH (benzyle), N (alcanoyle inférieur)(alcoyle inférieur), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido; ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

30 2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R_2 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou phényle(CH_2) $_n$ où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle porte éventuellement des substituants méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R_5 , R_7 et R_8 sont de l'hydrogène, R_6 est de l'hydrogène ou un groupe méthyle et R_9 est un groupe NH (isopropyle) ou NH (*t*-butyle).

3. Composés suivant la revendication 2, caractérisés

en ce que R_1 est de l'hydrogène ou du chlore en position 5, R_4 est de l'hydrogène ou un atome d'halogène, m est égal à 1 et R_6 est de l'hydrogène.

4. Composés suivant la revendication 3, caractérisée
5 en ce que R_1 est de l'hydrogène, R_3 est un groupement



10 R_4 est de l'hydrogène ou du chlore et m est égal à 1.

5. 2- μ -butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

6. 2- μ -butyl-3-[3'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

15 7. 2- μ -butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

8. 2-(4'-chlorobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

9. Compositions pharmaceutiques à activité vasodilatatrice sur les vaisseaux coronaires, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, en association avec un excipient pharmaceutique.

7. 7. 1974
J. H. L. L.
Corporation

7-2-3